

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
Würzburg 1958
Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

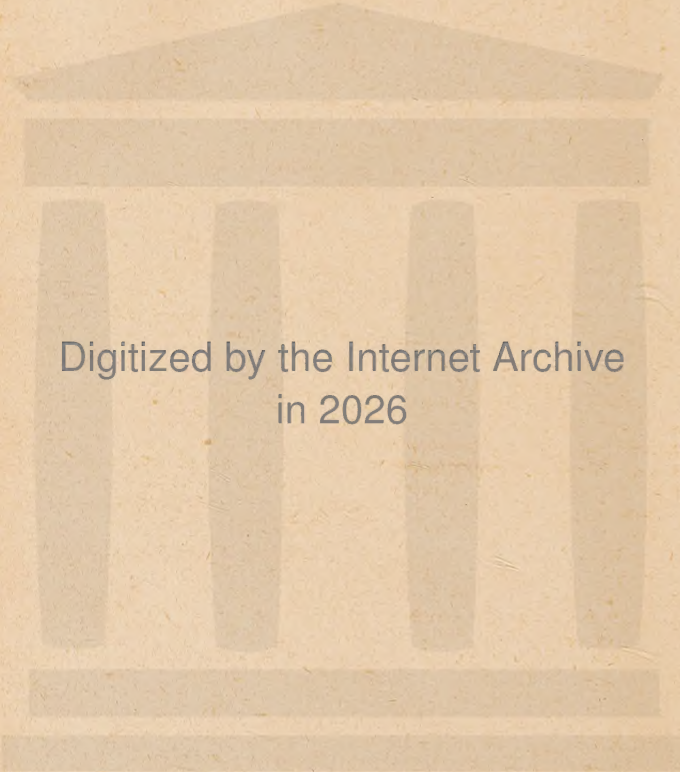
DIE TROCKENBLUT-REAKTIONEN IM VERGLEICH ZU
NEUEREN UND SPEZIFISCHEN VERFAHREN DER
LUES-SERODIAGNOSTIK

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n .

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Karl-Otto | Schädler
aus Heidenheim

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0046

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

DIE TROCKENBLUT-REAKTIONEN IM VERGLEICH ZU
NEUEREN UND SPEZIFISCHEN VERFAHREN DER
LUES-SERODIAGNOSTIK

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Karl-Otto Schädler
aus Heidenheim

Würzburg 1958

Referent: Professor Dr. med. H. Schuermann

Tag der Promotion: 14. 5. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Grundlagen und Entwicklung der Lues-Seroreaktionen	5
a) Komplementbindungs-Reaktionen	5
b) Flockungs-Reaktionen	8
c) Trockenblut-Reaktionen	11
d) Spezifische Treponemen-Reaktionen	16
Eigene vergleichende Untersuchungen	20
a) Methodik	20
b) Ausschaltung von Fehlerquellen	22
c) Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	24
d) Besprechung der Ergebnisse	29
Zusammenfassung	34
Literatur	I

EINLEITUNG

Für die Diagnose der Lues stehen neben der Anamnese, dem klinischen und dem roentgenologischen Befund heute eine so große Anzahl serologischer Reaktionen zur Verfügung, daß infolge mangelnder Übersicht die bei jedem dieser Verfahren gesondert zu beurteilende diagnostische und gegebenenfalls auch die prognostische Verwertbarkeit nicht immer genügend berücksichtigt und die ermittelten Ergebnisse vielfach fehlgedeutet werden. Besonders die in den letzten Jahren in rascher Folge veröffentlichten, zum Teil bedeutsamen Modifikationen bisheriger Verfahren, die Einführung zahlreicher neuer, oft sehr unterschiedlicher Antigene, sowie die Entwicklung der sogenannten Treponemen-spezifischen Reaktionen erfordern eine sehr genaue Kenntnis der immunbiologischen Vorgänge und des daraus resultierenden Verhaltens der einzelnen Reaktionen, wenn die jeweiligen Resultate untereinander verglichen und so eine diagnostische Hilfe darstellen sollen. Gleichzeitig ist aber auch durch diese fortlaufende Weiterentwicklung heute sowohl die Möglichkeit wie auch die Notwendigkeit gegeben, Wert und Grenzen der gebräuchlichen und oft allzu enthusiastisch propagierten Methoden kritischer als bisher zu untersuchen.

Als SCHAUDINN und HOFFMANN 1905 das *Treponema pallidum* als Erreger der Syphilis entdeckten, glaubte man anfangs, in absehbarer Zeit diesen Erreger kulturell züchten und zu diagnostischen Zwecken heranziehen zu können, wie das in ähnlicher Weise bei vielen anderen Infektionskrankheiten gelungen war. Trotz vielfacher Versuche gelang es jedoch bis heute nicht, virulente, menschenpathogene *Treponemata pallida* zu kultivieren. Berichte über eine gelungene Züchtung (REITER u.a.) hielten gewissenhaften Nachprüfungen nicht stand und der Nachweis der Lues durch serologische Verfahren unter Verwendung von Antigenen, die aus dem *Treponema*

pallidum selbst gewonnen waren, konnte zunächst trotz aller Bemühungen nicht erreicht werden. Die Entwicklung einer Lues-Serodiagnostik mußte also vorerst auf der Grundlage anderer immunbiologischer Prinzipien angestrebt und verwirklicht werden.

Seit der ersten, von WASSERMANN, NEISSER und BRUCK angewandten Komplementbindungsreaktion wurden zwar zahlreiche modifizierte oder neue Verfahren sowohl auf der Basis der Komplementbindung als auch später der Agglutination entwickelt, doch handelte es sich dabei auf Grund der angewandten Antigene nur um charakteristische, nicht aber für die Lues spezifische Reaktionen. Wenn es auch gelang, die anfänglich großen technischen Schwierigkeiten weitgehend zu verringern, so zeigte sich jedoch bald, daß es offensichtlich nicht möglich war, die Empfindlichkeit dieser Seroreaktionen zu steigern, ohne gleichzeitig die Zahl der unspezifisch positiven Resultate (upR) zu erhöhen, und daß andererseits eine angestrebte Verminderung dieser upR zu einer Herabsetzung der Empfindlichkeit führte.

Hatte man sich anfänglich damit begnügt, den serologischen Nachweis der Lues bei klinischem Verdacht zur Bestätigung der Diagnose zu führen, so ließ die Weiterentwicklung der serodiagnostischen Möglichkeiten bald den Wunsch nach einer möglichst weitgehenden Erfassung auch der in einem latenten Krankheitsstadium sich befindenden Luiker durch ausgedehnte Reihenuntersuchungen aufkommen.

Da die Erfassung eines möglichst großen Teils aller Luiker nur mit Hilfe einer sehr empfindlich eingestellten Reaktion möglich, damit aber gleichzeitig auch ein hoher Prozentsatz unspezifisch-positiver Ausfälle in Kauf zu nehmen ist, sollte eine größere Zuverlässigkeit der Lues-Serodiagnose dadurch erreicht werden, daß ein Serum gleichzeitig mit mehreren Verfahren untersucht wurde. Da aber solche "Testbatterien" wegen des erheblichen Arbeitsaufwandes und der erforderlichen großen Blutmengen für Reihenuntersuchungen wenig geeignet sind und außerdem auch die Gesamtheit mehrerer gleichzeitig durchgeführter Reaktionen einschließlich der sogenannten Verifikations-Tests unspezifisch-positive Reaktionen aufweisen kann, dürften erst die in jüngster Zeit entwickelten Treponemen-spezifischen Testverfahren - jedoch

nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung des klinischen Bildes - eine sichere Abgrenzung der mit empfindlichen sogenannten Suchreaktionen ermittelten positiven Resultate ermöglichen. Durch diese Verfahren könnte also der bisherige Nachteil eines durch eine erwünschte hohe Empfindlichkeit bedingten ebenfalls hohen Prozentsatzes unspezifisch-positiver Reaktionen ausgeglichen werden und damit eine Anwendung von Suchreaktionen (oder auch "Screen-Tests") eher vertretbar erscheinen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann in Anbetracht des ständigen Rückgangs luischer Infektionen selbstverständlich den Such- oder Erfassungsreaktionen kaum jene Bedeutung eingeräumt werden, die ihnen beispielsweise bei einem erneuten Ansteigen syphilitischer Erkrankungen zukommen würde, wie es z.B. in Kriegs- oder Notzeiten häufig der Fall ist (bekanntlich stieg während und nach den beiden Weltkriegen die Zahl der Luesfälle sehr stark an), da dann eine einfach und sicher arbeitende serologische Methode zur Kontrolle großer Bevölkerungsgruppen erforderlich werden könnte.

Vor allem aber wären hier die Beobachtungen jener Autoren zu berücksichtigen, die berichteten, daß auch gegebenenfalls bei schweren Systemerkrankungen, wie z.B. bei Lupus erythematodes (MOORE u. MOHR, STOKES u. JAMES u. a.), positive Resultate der Seroreaktionen verzeichnet werden können, und zwar oft schon lange bevor diese Krankheiten auch bei eingehender Untersuchung klinisch erkennbar wurden. Da also bei einer sicheren differentialdiagnostischen Trennung und sorgfältigen Durchuntersuchung der unspezifisch-positiven Fälle eine frühzeitige Aufdeckung schwerer System- und Allgemeinerkrankungen möglich ist, würden die Suchreaktionen neben der Erfassung von Luikern noch eine weitere wichtige Aufgabe in der Aufdeckung von "Reaktoren" als eventuell noch unbekannten Krankheitsträgern erhalten.

Sollte also unter den genannten oder anderen Voraussetzungen die Durchführung sogenannter Suchreaktionen wünschenswert oder erforderlich sein, dann müßten für ein solches Verfahren folgende Eigenschaften gefordert werden:

1. Hohe Empfindlichkeit, mindestens den bisher verwendeten Reaktionen entsprechend.

2. Nicht zu geringe Spezifität, da ein zu hoher Prozentsatz an upR. die erforderlichen Nachuntersuchungen allzusehr erschweren würde.
3. Ein Höchstmaß an Wirtschaftlichkeit und leichter Durchführbarkeit sowie ein Mindestmaß an technischen Fehlerquellen.

In der vorliegenden Arbeit soll daher untersucht werden, insbesondere unter Berücksichtigung der heute gegebenen Unterscheidungsmöglichkeit zwischen spezifischen und nicht spezifischen Resultaten, welche der heute zur Verfügung stehenden Verfahren diesen Forderungen am nächsten kommen. In gleicher Weise soll dabei ferner untersucht werden, wieweit die Möglichkeit besteht, die vorhandenen Nachteile solcher Reaktionen ohne wesentliche Beeinträchtigung der angestrebten Ziele in Kauf zu nehmen beziehungsweise zu eliminieren, da frühere Untersuchungen über Spezifität und Sensibilität solcher Reaktionen stets nur im Vergleich zu ebenfalls unspezifischen und damit auch in ihrer Sensibilität nicht geklärten Verfahren durchgeführt wurden und somit gewisse Zirkelschlüsse unvermeidbar waren.

GRUNDLAGEN UND ENTWICKLUNG DER LUES-SEROREAKTIONEN

a) Komplementbindungs-Reaktionen

Das von BORDET und GENGOU angegebene Prinzip der Komplementablenkung oder -bindung wurde bei der Lues erstmalig von WASSERMANN, NEISSER und BRUCK praktisch angewendet. 1906 beschrieben sie ihre "serodiagnostische Reaktion bei Syphilis", die den ersten Schritt für die folgende Entwicklung der Lues-Serodiagnostik bedeutete, nachdem es gelungen schien, die auf den antigenen Reiz der *Treponemata pallida* hin gebildeten Antikörper nachzuweisen.

Bei der Entwicklung ihrer Methodik hatten nämlich WASSERMANN und Mitarbeiter geglaubt, mit den Extrakten aus syphilitischen Foetenorganen als Antigen eine spezifische Reaktion zu erhalten. Um so mehr überraschte LANDSTEINERs Erkenntnis, daß Extrakte aus völlig normalen Organen, insbesondere Rinder-Herzmuskel-Lipoide, mit luischen Seren in gleicher Art und Weise reagierten, wie die ursprünglich von WASSERMANN angewendeten Extrakte, die auf Grund dieses Verhaltens also nicht mehr als spezifische Antigene angesehen werden konnten. Für dieses Phänomen fehlt bis heute noch eine endgültige Erklärung, doch haben besonders zwei Theorien ihre Anhänger und Gegner gefunden:

Noch WASSERMANN äußerte die Ansicht, daß es sich um Lipoid-Antikörperreaktionen handeln müsse. Er erklärte die antigene Wirksamkeit der Lipoide dahingehend, daß diese Lipoide sowohl Teilbestandteile des *Treponema pallidum* als auch des normalen Gewebes darstellen. Es würde sich in diesem Falle also um eine Ähnlichkeits-beziehungsweise Parallellreaktion, d.h. um eine Antigenge-meinschaft unterschiedlicher oder gleichartiger Substanzen handeln.

Die andere, von WEIL und BRAUN begründete Theorie führt als Ursache der Reaktion einen der Lues eigentümlichen Gewebszerfall an, der unter Einfluß der Treponemen erfolgt und zur Freigabe von arteigenen Lipoiden führt, gegen die vom Organismus Autoantikörper oder "Reagine" gebildet werden. Nach dieser Theorie wären die in der Lues-Serologie verwendeten Lipoide nicht als wirksame Vollantigene anzusehen, sondern stellten vielmehr sogenannte "Haptene"

dar, die erst unter Einfluß von Treponemeneiweiß ihre antigene Wirksamkeit entfalten (Adjuvanswirkung des Treponemeneiweißes).

Nach KAHN würden sich dann die bei Lipoid-Reaktionen häufig auftretenden unspezifisch positiven Reaktionen dadurch erklären lassen, daß bei anderen Krankheiten (TBC, Mononukleose, Malaria u.a.) ebenfalls ein Gewebsabbau unter Freiwerden von Lipoiden stattfindet, die in ähnlicher Weise wie die bei einer Lues freiwerdenden Lipoide reagieren.

Der dieser Antikörpertheorie zugrunde gelegte eigentümliche Gewebsabbau und die dem Treponema pallidum zugeschriebene aktivierende Rolle, durch welche die körpereigenen Lipoide ihre antigenen Fähigkeiten erhalten würden, konnte bis heute jedoch noch nicht nachgewiesen werden. Neuerdings rückt daher die Treponemen-Lipoidtheorie wieder mehr in den Vordergrund, vor allem nachdem es BECK und D'ALLESSANDRO gelungen ist, die serologische Ähnlichkeit der Treponemen-Lipoide mit den aus Normalorganen gewonnenen Lipoiden festzustellen.

Trotz der schon von WASSERMANN erkannten Mängel stellte die nach ihm benannte Reaktion ein wesentliches diagnostisches Hilfsmittel dar, und lange Zeit war man bemüht, ihren Wirkungsgrad im Rahmen der vorhandenen Möglichkeiten zu erhöhen. Diese Bestrebungen waren gekennzeichnet durch unzählige Änderungsvorschläge für die technische Durchführung sowie durch Versuche, über eine Verbesserung der Antigene eine Steigerung sowohl der Sensibilität wie auch der Spezifität zu erreichen. Jedoch erst im Jahre 1941 wurde mit der Einführung des Cardiolipins durch PANGBORN ein größerer Fortschritt erzielt, nachdem es zuvor nicht gelungen war, die für die Sero-Reaktionen verwendeten Lipoid-Extrakte in ganz reiner Form zu gewinnen und zu standardisieren. Mit dem Cardiolipin aber standen erstmals die serologisch wirksamen Herzmuskellipoide in reiner Form zur Verfügung. In Verbindung mit Lecithin und Cholesterin enthielt dieses Antigen kaum mehr jene Ballaststoffe, die in erster Linie die Ursache der upR waren. Nachdem das Cardiolipin auch in die Methodik der Komplementbindungsreaktion (KBR) eingeführt war, wurde von zahlreichen Untersuchern über die Vorteile dieses Antigens in seiner praktischen Anwendung berichtet (SCHLIRF und SEIDENSTÜCKER, OTTE, ZIMMERMANN, FÜHNER). Ohne Vermehrung der

upR wurde eine Verbesserung der Empfindlichkeit der alten WASSER-MANNschen Reaktion (WaR) erzielt, wenn sie auch zunächst die Werte der neueren Flockungsverfahren (MKR II, VDRL-Mikroflockungstest) nicht ganz zu erreichen schien (OTTE, FÜHNER).

Außerdem ist über andere Möglichkeiten berichtet worden, die Sensibilität der WaR zu steigern. Mit Hilfe der Spektrophotometrie z.B. scheint es möglich, die WaR sehr exakt durchzuführen und damit zur Ausschaltung gewisser, die Sensibilität beeinträchtigender Faktoren zu kommen (MAYER, EATON u. HEIDELBERGER; GREGORCZYK u.a.).

In dem Bestreben, die Spezifität der Lues-Seroreaktionen weiter zu erhöhen, führte GAETHGENS 1929 eine KBR unter Verwendung einer wäßrigen Suspension von Spirochaeten des REITER-Stammes ein und hoffte, mit diesem von ihm als "Pallida"-Reaktion bezeichneten Verfahren nicht nur Lipoid-Antikörper, sondern auch die spezifischen antitreponemalen Antikörper nachweisen zu können. Da jedoch der von GAETHGENS verwendete REITER-Stamm gegenüber den Treponemata pallida morphologische und serologische Unterschiede aufweist und daher nicht als mit ihnen identisch angesehen werden kann (JAHNEL, MEINICKE), werden durch diese Reaktion offensichtlich ebenfalls keine spezifischen antitreponemalen Antikörper, sondern nur andersartige Reagine als mit den Lipoid-Reaktionen erfaßt, da verschiedene Autoren über früher, beziehungsweise länger vorhandene positive Resultate bei der "Pallida"-Reaktion als bei den Komplementbindungs- und Flockungsreaktionen berichten (FÜHNER, GROPPER, OTTE).

Zwar vertrat FÜHNER 1954 die Ansicht, daß die "Pallida"-Reaktion den NELSON-Test zu ersetzen in der Lage sei, doch wird diese Meinung von der Mehrzahl der Autoren abgelehnt und in diesem Zusammenhang gefordert, Verwechslungen mit den spezifischen Treponema-pallidum-Reaktionen dadurch zu vermeiden (MEINICKE, FEGELER u.a.), daß nicht die von GAETHGENS gewählte Bezeichnung "Pallida"-Reaktion, sondern der Name "Spirochaeten-Eiweiß"-Reaktion angewandt wird. Diese Bezeichnung soll auf Kultur-Spirochaetales als Antigen hinweisen und die Spirochaeten-Eiweiß-Reaktion eindeutig als den sogenannten klassischen Reaktionen zugehörig kennzeichnen, bei der allein ein andersgeartetes, jedoch gleichfalls nichtspezifisches Antigen zur Anwendung kommt.

Der GAETHGENSschen "Pallida"-Reaktion sehr ähnlich ist die von RÖMER und SCHLIPKÖTER angegebene Agglutinationsreaktion, bei der ebenfalls REITER-Spirochaeten verwendet werden, die durch Formolisierung zu einer Antigensuspension aufgearbeitet sind. Mit diesem Verfahren werden, ebenso wie bei GAETHGENS, Spirochaeten-eiweiß-Antikörper nachgewiesen.

Die Einführung dieser Verfahren stellte zweifellos für die klassische Luesserodiagnostik eine Erweiterung der Erfassungsbreite dar, bedeuteten aber keinesfalls eine Lösung des Problems, die gegen das *Treponema pallidum* gerichteten spezifischen Antikörper serologisch nachzuweisen. Vor allem erfuhr auch der Arbeitsaufwand bei allen KBR keine Minderung, so daß diese Reaktionen für breit angelegte Reihenuntersuchungen weniger in Betracht gezogen werden dürften.

b) Flockungs-Reaktionen

Die Trübungs-, Ballungs- und Flockungsreaktionen gehen auf die Beobachtung von MICHAELIS zurück, daß ein luisches Serum nach Zugabe von Luesleber-Extrakt eine Präzipitatbildung erkennen ließ. Das Prinzip dieser Verfahren beruht auf schnell ablaufenden immunbiologischen Vorgängen (Antigen-Antikörper-Bindung) mit nachfolgenden sichtbar werdenden kolloidalen Zustandsänderungen: Durch eine bei der Antigen-Antikörper-Bindung erfolgende Änderung der Ladungsverhältnisse der Reaktionspartner erfolgt eine Vermehrung der Kohäsionskräfte der beteiligten Partikel mit einer daraus resultierenden Agglutination oder Präzipitation.

Der Einfachheit der Methode stehen jedoch auf der anderen Seite eine Reihe von Problemen gegenüber: Schon durch geringfügige Schwankungen der Versuchsbedingungen kann eine weitgehende Beeinträchtigung der Ergebnisse herbeigeführt werden, wie z.B. das Auftreten vermehrter unspezifisch-positiver Resultate allein bei Änderung der Antigenkonzentrationen. Auf Grund der Möglichkeit solcher unerwünschter Labilitätsreaktionen zwischen Lipoiden und Serumproteinen ist es also erforderlich, die Empfindlichkeit der Extrakte so einzustellen, daß nur die für eine Lues typische

(spezifische) Antigen-Antikörper-Reaktion sichtbar wird, was jedoch in der Regel nur auf Kosten des Sensibilitätsgrades möglich ist. Die Einstellung eines Extraktes, der gute Ergebnisse hinsichtlich Sensibilität und Spezifität liefern soll, erfordert daher sehr große Erfahrung und kann nicht gesetzmäßig erfolgen.

Aus dem Wunsche heraus, an Stelle der Komplementbindungsreaktionen einfachere und schneller durchführbare Verfahren zu erhalten, die gleichzeitig bessere Ergebnisse hinsichtlich Sensibilität und Spezifität lieferten, entstanden so die Reaktionen von SACHS-GEORGI und MEINICKE, der seine Klärungsreaktion sowohl als Makro- wie auch als Mikroverfahren entwickelte.

Während das Makroverfahren in Reagensröhrchen durchgeführt wird und das Versuchsergebnis mit bloßem Auge ablesbar ist, wird das Mikroverfahren auf Objektträgern ausgeführt, auf die das Serum-Antigengemisch gebracht wird. Nach einer kurzen Reifezeit (1 Std.) in einer feuchten Kammer läßt sich das Ergebnis unter dem Mikroskop ablesen. Bei positivem Ergebnis ist eine schollenartige Präzipitation der reagierenden Antigen-Antikörper-Partikel eingetreten, während bei negativer Anzeige das Gesichtsfeld eine gleichmäßige Körnelung aufweist.

Da MEINICKE bei seinen Arbeiten mit seiner Klärungs-Reaktion (MKR I) fand, daß ein Reaginüberschuß nicht etwa zu besonders stark positiven, sondern vielfach zu negativen Resultaten führen kann, verwendet er für seine MKR II zwei Versuchsreihen, in denen das Serum sowohl mit dem normalen als auch mit einem abgeschwächten Antigen getestet wird.

In den vergangenen Jahren führten KRÜCKEN, GROPPER, SCHLIRF und SEIDENSTÜCKER u.a. Untersuchungen mit der MKR II durch und betonten übereinstimmend die hohe Sensibilität des Verfahrens. Allerdings wird nach den Beobachtungen von FÜHNER, GROPPER, KRÜCKEN, EHLMANN u.a. der Wert der hohen Empfindlichkeit durch das Auftreten einer großen Zahl von unspezifisch-positiven Ausfällen wieder geschmälert.

EHRMANN versuchte, die MKR II zu Reihenversuchen zu verwenden und schärfer einzustellen. Durch Zusatz von Alkohol zum Antigen

soll sich die Empfindlichkeit der Reaktion so steigern lassen, daß alle Luiker, bei denen mindestens eine andere Sero-Reaktion positiv sein würde, erfaßt werden können. Einen gegebenenfalls etwas höheren Prozentsatz an unspezifisch positiven Resultaten hält EHRMANN für tragbar, nachdem in neuerer Zeit eine Trennung der spezifischen von den unspezifischen Resultaten durch treponemenspezifische Verfahren möglich geworden ist.

Neben der Technik von MEINICKE fand in Deutschland auch die KAHNSche Flockungsreaktion Anwendung, die jedoch keine wesentlichen technischen Vereinfachungen mit sich brachte. Schon 1930 weist MEINICKE auf die mit der KAHNSchen Reaktion (K.R.) mögliche Erfassung von wesentlich mehr Syphilitikern als mit den zuvor angewandten Methoden hin. Gleichzeitig gibt er jedoch auch eine Versagerquote von 15-20 % an und weist auf die Schwierigkeiten bei der Ablesung schwach positiver Fälle hin. In ihren Untersuchungen fanden FÜHNER, SCHLIRF und SEIDENSTÜCKER, daß die K.R. sehr empfindlich sei, sie aber gleichzeitig auch viele unspezifisch-positive Resultate aufweise.

In neuester Zeit fand, seit der Entwicklung des Cardiolipins durch PANGBORN und seiner Einführung in Europa, neben der MKR II vor allem die Cardiolipin-Mikroflockungsreaktion Verwendung, und zwar in der von HARRIS, ROSENBERG und RIEDEL sowie von HARRIS und DEL VECCHIO angegebenen Technik. In Deutschland findet bei diesem "VDRL-Test" hauptsächlich das Cardiolipin-Lecithin-Cholesterin-Antigen der Behringwerke Verwendung, das in seiner Zusammensetzung dem Antigen der Venereal-Disease-Research-Laboratories ("VDRL") in den USA weitgehend entspricht.

Bei dieser stark vereinfachten Technik wird nicht mehr mit Ösen wie bei der MEINICKE-Mikroreaktion gearbeitet, sondern durch Pipettieren werden exakt gemessene Reaktionsmengen zugefügt und damit genauere und besser vergleichbare Ergebnisse erzielt, wodurch auch von der technischen Durchführung her dem wesentlich empfindlicher eingestellten Antigen entsprochen wird.

HASSELMANN berichtete 1948 über seine guten Erfahrungen mit diesem Verfahren, sehr bald gefolgt von LAUN und GEHM, KRÜCKEN,

SCHLIRF und SEIDENSTÜCKER, SPIELMANN, DOEPFMER u.a., die über eine zumindest gleichhohe, meist sogar höhere Sensibilität des VDRL-Testes gegenüber den bisherigen Flockungs- und Komplementbindungsreaktionen berichteten und dabei gleichzeitig auf einen erstaunlich niedrigen Prozentsatz an unspezifisch-positiven Resultaten hinwiesen. Hinsichtlich der Dauer des Lues-Nachweises zeigt der VDRL-Test nach SPIELMANN bei alten und behandelten Luesfällen ein verlängertes Auftreten positiver Reaktionen ("Anamnestic Reaktionen nach klinischer Heilung").

Mit der Darstellung des Cardiolipins wurden neue Möglichkeiten aufgezeigt, die indessen noch nicht erschöpft zu sein scheinen. Eine beachtenswerte Neuerung stellte die Entdeckung des "Sitolipins" dar. Diese Substanz wurde von UROMA und TUOMIOJA 1950 in Weizenkeimlingen gefunden und läßt sich wie das Cardiolipin zu den verschiedenen Komplementbindungs- und Flockungs-Reaktionen in Verbindung mit Lecithin und Cholesterin verwenden. UROMA und Mitarb. verglichen das Sitolipin mit dem Cardiolipin im VDRL-Test, mit der KAHN- und der KOLMER-Komplementbindungs-Reaktion, REIN ebenfalls mit dem VDRL-Test. MEINICKE und SCHEFFEL arbeiteten ebenfalls mit dem Sitolipin, das sie nach einem eigenen Verfahren gewannen. Sie berichteten über eine sehr gute serologische Spezifität des Sitolipins in verschiedenen Reaktionen und betonten vor allem die gegenüber dem Cardiolipin wesentlich einfachere Isolierung des Weizenkeim-Antigens.

c) Trockenblut-Reaktionen

Die Trockenblut-Reaktionen zur Diagnose der Lues gehen auf den Cubaner CHEDIAK zurück, der 1932 erstmals eine mit einem zunächst angetrockneten und danach wieder aufgelösten Blutropfen durchgeführte Flockungsreaktion beschrieb. Bei den Trockenblut-Reaktionen (TBR) finden die gleichen Antigene wie bei den Flockungs-Reaktionen Verwendung, es werden also auch hier keine gegen *Trepone pallida* gerichteten spezifischen Antikörper, sondern Reagine nachgewiesen.

Von DAHR geringfügig modifiziert, gelangte die CHEDIAK-Reaktion 1934 nach Deutschland. DAHR verwendete als Antigen den MKR II-Extrakt, jedoch nur in einer Konzentrationsstärke. Bei dieser Reaktion wird der angetrocknete, defibrinierte Bluttröpfchen mit 3,5 %iger NaCl-Lösung wieder gelöst und 1 Tropfen dieser Blutlösung mit einer Öse auf einen anderen Objektträger gebracht, der nach Zugabe der Extraktverdünnung (mit 3,5 % NaCl bereitet) in eine verdunstungshemmende feuchte Kammer gegeben wird. Nach 90 min kann das Ergebnis unter dem Mikroskop bei ca. 60-facher Vergrößerung abgelesen werden. Beim Vorliegen von Reaginen in dem zu untersuchenden Blut bilden sich deutlich sichtbare Kongregate die je nach Größe der Schollen als zweifelhaft, schwach oder stark positiv bezeichnet werden. Bei negativem Ausfall erscheint das Gesichtsfeld gleichmäßig-trübe und nur selten sind feine Granulationen erkennbar.

Diese Trockenblut-Reaktion fand DAHR der WaR wenigstens gleichwertig und er unterstrich vor allem die wesentlich einfachere Technik als Vorteil gegenüber der komplizierten WaR. Allerdings ließen die häufig auftretenden sogenannten "Versager" (d.h. negative Ergebnisse bei sicher luischen Patienten) die alleinige Anwendung der CHEDIAK-DAHR-Reaktion nicht ratsam erscheinen (KRAMER, BÖHME). Als Suchreaktion mit Nachkontrolle der Ergebnisse durch mehrere klassische Reaktionen sollte sie jedoch geeignet sein (WENDELBERGER, MEINICKE, SPIETHOFF u.a.), während von KO DA GUO und CASTANEDA-PALACIOS das umständliche und zeitraubende Defibrinieren kritisiert wurde und MEINICKE das Arbeiten mit nur einer Serie der MKR II für unzulänglich hielt, da dadurch die sogen. überstark positiven Seren nicht erfaßt werden könnten.

1938 verbesserten KO DA GUO und VOGT die CHEDIAK-Reaktion durch folgende Modifikationen:

GUO verwendete erstmalig Fließpapier zum Auffangen des zu untersuchenden Blutes. Die an der Luft getrockneten Blättchen werden später mit 3,5 %iger NaCl-Lösung ausgelaugt. Dabei gehen Serumbestandteile in die NaCl-Lösung über, während die Fibringerinsel durch die Maschenstruktur des Papiers zurückgehalten werden sollen, so daß ein Defibrinieren entfällt. Mit der erhaltenen Serumverdünnung wird dann eine MKR II angesetzt (je Serum 2 Untersuchun-

gen mit normaler und abgeschwächter Extraktverdünnung), deren Ergebnisse entsprechend der Originalvorschrift der MKR II ausgewertet werden.

OBERT und MENY, GONDESEN u.a. wiesen auf die verbesserten Ergebnisse gegenüber der CHEDIAK-DAHR-Reaktion hin, doch wurde weiterhin eine Anwendung ohne gleichzeitige Durchführung anderer klass. Seroreaktionen für nicht vertretbar gehalten (SAUER, LINK u.a.). KRÜCKEBERG und HAUSER wiesen auf die Schwierigkeiten beim Ablesen und der Bewertung der Ergebnisse hin, während MEINICKE und FISCHER bei ihren Nachprüfungen feststellten, daß es nicht mit Regelmäßigkeit gelingt, bei der Auslaugung des Fließpapiere alle für eine Seroreaktion wichtigen Stoffe wiederzugewinnen. Auf Grund gleicher Beobachtungen änderte HÄMEL das Lösungsmittel bei seiner Modifikation des Papierverfahrens: Er verwendete an Stelle der üblichen Kochsalzlösung von gesunden Spendern stammendes menschliches Serum, um das angetrocknete Blut auszulaugen. Damit sollte eine Steigerung der Empfindlichkeit erreicht werden, und demselben Zweck sollte weiterhin die Verstärkung des MKR II-Extraktes durch Tolubalsam dienen.

BLAUROCK, QUITTE, TRÜB und SAUER betonten die schnelle Durchführbarkeit und hohe Empfindlichkeit des von HÄMEL angegebenen Verfahrens, berichteten aber gleichzeitig über das Auftreten eines hohen Prozentsatzes unspezifischer Ausfälle und stellten fest, daß im Vergleich zu den Komplementbindungs- und Flockungsreaktionen durch die TBR nicht alle Lueskranken erfaßt wurden.

Für die Durchführung des Papierverfahrens sprechen vor allem technische Vorteile (vereinfachter Versand des Untersuchungsmaterials bei gleichzeitigem Wegfall der Gefahr des Zerbrechens von Objektträgern und des Abblätterns angetrockneter Blutstropfen), auf die insbesondere von SIKORSKI, HÄMEL, KRUSPE, BLAUROCK, BIERSCHEK u.a. hingewiesen wurde. Bei allen Vorzügen des Papierverfahrens ist jedoch zu bedenken, daß eine derartige Behandlung des Untersuchungsmaterials, vor allem bei einer solch empfindlich eingestellten Reaktion, nicht ganz unproblematisch ist, da schon geringe Beimengungen fremder Stoffe auf das Ergebnis störend wirken können und als mögliche Fehlerquellen in Betracht zu ziehen sind.

Im Gegensatz zu GUO blieb VOGT weiterhin bei dem Objektträger-verfahren, bei dem der angetrocknete Bluttröpfen ebenso wie bei der DAHR-Reaktion gelöst, mit Ösen auf einen Objektträger übertragen und mit zwei Fraktionen des MKR II-Extraktes untersucht wird, wobei die zweite Fraktion durch Zusatz von 0,01 %iger Soda-Lösung abgeschwächt ist.

MEINICKE und FISCHER beurteilten die VOGTsche Modifikation für die Weiterentwicklung des Trockenblutverfahrens am günstigsten. In ihrer als Trocken-Blut (TB)-MKR II bekanntgewordenen Reaktion entfällt das umständliche Defibrinieren, das angetrocknete Blut wird in physiologischer NaCl-Lösung resuspendiert und jede Blutprobe in zwei Versuchsreihen getestet, wobei jedoch weiterhin das zu untersuchende Material mit Ösen auf einen anderen Objektträger übertragen wird.

Diese TB-MKR II ist vor allem wegen ihrer Einfachheit und schnellen Durchführbarkeit als sogen. Suchreaktion empfohlen und in umfangreichen Vergleichsuntersuchungen (SCHLIRF u. SEIDENSTÜCKER, KRÜCKEBERG u. HAUSER, HEINE u. a.) auf ihre Verwendbarkeit geprüft worden. Über die Verlässlichkeit der Reaktion finden sich unterschiedliche Angaben: Die Übereinstimmung der TB-MKR II mit anderen klassischen Lues-Seroreaktionen weist bei den jeweiligen Untersuchern große Differenzen auf (BROSCHT, FINDEISEN, MILGROM), auch die Berichte über die Zahl der sog. Versager gehen weit auseinander (SCHLIRF u. SEIDENSTÜCKER, KRÄMER, BÖHME, LÖHE, STAHN, WENDELBERGER u. SCHREINER u. a.), da Zahlen von 0,4 % (SPIETHOFF) bis 15,7 % (KRÄMER) genannt werden.

AHRENS berichtete 1947 zusammenfassend über die bisherigen Erfahrungen mit der TB-MKR II und glaubte, daß diese Reaktion hinsichtlich der Empfindlichkeit in den einzelnen Stadien der Lues als den empfindlichen Flockungsreaktionen gleichwertig anzusehen sei (EWALD, KRÜCKEBERG u. HAUSER, GIGANTE, KATHE u. a.), da auch für das Frühstadium der Lues, bei Lues latens und bei behandelten Fällen der TB-MKR II eine große Erfassungsbreite zuerkannt werden müsse (DAHR, KATHE, AHRENS, GRAHNER u. BERTRAM, STICHT u. a.), während von KRÜCKEBERG u. HAUSER besonders die Gleichmäßigkeit der Ergebnisse dieses Verfahrens hervorgehoben wurde.

FISCHER und TORCHI bemühten sich um eine weitergehende Vereinfachung der TB-MKR II mit dem Ziel, das ungenaue Arbeiten mit durch die jeweilige Ösengröße bestimmten Mengen zu vermeiden, ohne jedoch auf die Vorzüge der MEINICKE-FISCHER-Technik verzichten zu müssen (Fortfall des Defibrinierens, Durchführung der MKR II in zwei Serien). FISCHER und TORCHI führten ihre Reaktion nach Auflösung des Blutropfens auf dem gleichen Objektträger durch und versuchten dadurch eine höhere Sensibilität und Spezifität zu erhalten, daß das Reaktionsgemisch in der ersten Reihe mit einer 3,5 %igen NaCl-Lösung unter Zusatz von 0,25 %igem Phenol vermischt wurde. Mit dem Zusatz zur NaCl-Lösung glaubten die Verfasser eine Stabilisierung des Serums und damit eine Verminderung der unspezifisch-positiven Resultate bei gleichzeitiger Erhöhung der Sensibilität durch den eine Verstärkung der Flockung im positiven Falle verursachenden Phenolzusatz zu erreichen.

Dem Wunsch nach einer technisch einfachen und auch bei großen Reihenuntersuchungen leicht durchführbaren Seroreaktion, die ein sowohl für die Diagnose als auch für den Ausschluß einer Lues erforderliches Mindestmaß an Zuverlässigkeit aufweist, scheint die MEINICKE-FISCHER-Reaktion nahezukommen. Inwieweit diese oder eine andere TBR den gestellten Forderungen entspricht, ist zwar schon mehrfach an einem größeren Krankengut und in Gegenüberstellung zu anderen Seroreaktionen untersucht worden, doch sind alle bisherigen Vergleiche letztlich doch nur mit ebenfalls "charakteristischen", reaginnachweisenden Verfahren erfolgt. Es war also bisher nie mit Sicherheit zu entscheiden, ob eine vermeintlich höhere Sensibilität nicht mit einer allzugroßen Anzahl von upR belastet und eine sog. verbesserte Spezifität nicht durch eine verminderte Empfindlichkeit der Reaktion bedingt war, zumal viele der Vergleichsuntersuchungen von Untersuchungsstellen durchgeführt wurden, bei denen nicht die Möglichkeit einer klinischen Kontrolle der von ihnen ermittelten Ergebnisse gegeben war. Erst die heute zur Verfügung stehenden "spezifischen" Treponemen-Reaktionen eröffnen einen Weg, unter gleichzeitiger Berücksichtigung des klinischen Befundes und der besonderen, heute besser bekannten immunbiologischen Vorgänge zu einer klareren Beurteilung des Wertes technisch einfach durchzuführender TBR zu gelangen.

d) Spezifische Treponemen-Reaktionen

Der angestrebte Nachweis treponemen-spezifischer Antikörper war auf dem von GAETHGENS und Mitarb. beschrittenen Wege unter Verwendung des REITER-Stammes nicht erreicht worden, sondern hatte nur zur Erfassung einer für die Lues charakteristischen Reaginart geführt. Der Gedanke, virulente *Treponemata pallida* zur Durchführung von Seroreaktionen zum Luesnachweis zu verwenden, ist nicht neu. Schon E.HOFFMANN beobachtete eine Immobilisation lebender Treponemen durch das Serum von Syphilitikern. Diese Beobachtung konnte jedoch nicht zu einer praktisch durchführbaren diagnostischen Methode weiterentwickelt werden, da es zunächst nicht gelang, die hochempfindlichen Treponemen *in vitro* genügend lange am Leben zu erhalten. Ebenso führten die Versuche, eine Agglutinationsreaktion mit pathogenen Treponemen zu entwickeln (LANDSTEINER u.a.), zunächst zu keinem Erfolg.

Erst 1949 gelang es NELSON und MAYER nach langwierigen Versuchen, ein Nährmedium zu schaffen, in dem sich die empfindlichen *Treponemata pallida* ca. 8 Tage lang beweglich erhalten lassen. Der Treponemenstamm, der heute bei jedem treponemenspezifischen Test verwendet wird, wurde 1913 von NICHOLS aus dem Liquor eines Paralytikers isoliert und seither durch ständige Weiterimpfung auf Kaninchenhoden virulent erhalten. Durch in den USA vorgekommene Laborinfektionen (DOEPFMER, MEINICKE u.a.) hat sich gezeigt, daß die Pathogenität dieses Stammes weiterhin erhalten geblieben ist.

Bei dem *Treponema-pallidum*-Immobilisations(TPI)-Test von NELSON u.MAYER werden lebende Treponemen unter Komplementverbrauch von im Luiker Serum enthaltenen spezifischen Antikörpern immobilisiert, während durch nichtsyphilitisches Serum keine Immobilisation hervorgerufen wird.

Auf Grund seiner heute schon in überaus zahlreichen Untersuchungen bewiesenen und bisher nicht widerlegten hohen Spezifität hat der TPI-Test in den letzten Jahren eine bei der Aufdeckung der latenten, klinisch unerkannten Lues nicht mehr wegzudenkende führende Rolle übernommen und sich vor allem als ein auch den sog. "Verifications-Tests" eindeutig überlegenes Verfahren für die Ab-

grenzung der in den "klassischen" Reaktionen auftretenden und bisher nicht eindeutig zu erkennenden unspezifisch-positiven Resultate erwiesen.

Dem unbestreitbaren Vorzug steht aber auch ein Nachteil entgegen: Die Technik des TPI-Testes ist äußerst kompliziert, erfordert große Erfahrung, sehr diffizile Arbeitsmethoden und ist nicht zuletzt auch sehr kostspielig. Aus diesen Gründen wird der TPI-Test nur in wenigen, dafür besonders eingerichteten Laboratorien durchgeführt, wodurch er bisher außer der wissenschaftlichen Forschung in erster Linie der Einzeluntersuchung diagnostisch schwieriger Fälle vorbehalten blieb.

Um zu einem technisch einfacheren, jedoch ebenso Treponemen-spezifischen Verfahren zu gelangen, wurden von McLEOD, MAGNUSON und STOKES die bisher erfolglosen Agglutinationsversuche mit einem aus einer Suspension abgetöteter *Treponemata pallida* bestehenden Antigen erneut aufgenommen. In dem von ihnen entwickelten Verfahren agglutinieren die durch Zugabe von syphilitischem Serum sensibilisierten Treponemen nach Zusatz von frischem Rinderserum. Die noch nicht behobene Gefahr der Spontanagglutination und die schwierige Antigenbeschaffung lassen jedoch eine routinemäßige Verwendung des Verfahrens noch nicht zu, besonders da noch nicht genügend Erfahrungen über die Spezifität dieser Methode vorliegen.

Von NELSON wurde ferner eine ebenfalls mit abgetöteten *Treponemata pallida* durchzuführende Immunreaktion (das sogenannte "Haft- und Schwundphänomen") angegeben, die darauf beruht, daß durch Antikörper sensibilisierte Treponemen in Gegenwart von Komplement an der Wand zugefügter Erythrozyten haften bzw. durch Leukozyten phagozytiert werden und damit nach mäßiger Zentrifugation des Testgemisches nicht mehr in der überstehenden Flüssigkeit nachgewiesen werden können. Dieses Verfahren scheint ebenso wie der Agglutinations-Test auf Grund seiner einfacheren Durchführbarkeit für Routineuntersuchungen besser als der komplizierte Immobilisations-Test geeignet zu sein. Allerdings muß auch der Haft- und Schwund-Test erst noch in weiteren Untersuchungen geprüft und der Grad seiner Spezifität ermittelt werden.

Außerdem wären noch der Treponemata-pallida-Lysis-Test und neuerdings auch eine mit Treponemata pallida als Antigen durchgeführte KBR zu nennen, deren Überprüfung in vergleichenden, umfangreichen Untersuchungen jedoch noch aussteht.

Während beim TPI-Test mit lebenden Treponemen gearbeitet wird, werden in den anderen Treponemen-Verfahren - wie bereits erwähnt - abgetötete Treponemata pallida verwendet, so daß für diese Reaktionen eine gleich hohe Spezifität bei allerdings unterschiedlicher Sensibilität angenommen werden darf, zumal über das Auftreten biologisch-falscher Resultate nur vereinzelt und offensichtlich nur in nicht ausreichend zu überprüfenden Fällen berichtet wurde.

Alle Treponemen-spezifischen Methoden erscheinen auf Grund ihrer hohen Spezifität zur Klärung biologisch-falscher Resultate geeignet. Eine Anwendung dieser Treponemen-spezifischen Tests als Routineverfahren z.B. für Reihenuntersuchungen dürfte jedoch auch bei ausreichender vorangegangener Überprüfung ihrer Zuverlässigkeit erst dann möglich sein, wenn noch weitere technische Vereinfachungen - etwa in der Antigengewinnung entsprechend den neueren Versuchen einer fabrikmäßigen Herstellung in den USA - entwickelt worden sind.

Demgegenüber zeichnet sich die Gruppe der klassischen, nicht spezifischen Lues-Seroreaktionen - jedenfalls bei den neueren Verfahren - durch eine wesentlich einfachere technische Durchführbarkeit aus, die unter Berücksichtigung einer nunmehr gegebenen Kontrollmöglichkeit durch die spezifischen Treponemen-Reaktionen ihre Anwendbarkeit für größere Reihenuntersuchungen in einem günstigeren Licht erscheinen lassen.

Da unter den reaginnachweisenden Reaktionen wiederum die Trockenblutreaktionen zu den technisch einfachsten zählen, dürften sie in besonderem Maße für eine Verwendung als Suchreaktion geeignet sein. Voraussetzung ist jedoch, daß eine der neueren, verbesserten TBR bei sehr hoher Sensibilität einen solchen Grad von Spezifität aufweist, daß eine zahlenmäßig ja nur beschränkt durchzuführende Nachkontrolle wirklich verdächtiger Sera durch die heute zur Verfügung stehenden Treponemen-Reaktionen möglich erscheint.

Ob eine der heute verbesserten TBR diese geforderten Eigenschaften aufweist, d.h. durch Zuverlässigkeit und technische Vorteile den anderen klassischen Seroreaktionen so weit überlegen ist, daß eine Verwendung für Reihenuntersuchungen in Frage käme, sollte durch die im folgenden Kapitel beschriebenen eigenen Untersuchungen geklärt werden.

EIGENE VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN

a) Methodik

In den eigenen Untersuchungen wurden die Ergebnisse einer TBR denen der Komplementbindungs-Reaktion mit Cardiolipin-Antigen, der MKR II, der Cardiolipin-Mikroflockungsreaktion (VDRL-Test) und des TPI-Tests gegenübergestellt.

Das Untersuchungsmaterial stammte von zwei Gruppen:

1. von den ambulanten und stationären, gründlich untersuchten Patienten der Univ.Hautklinik Würzburg,
2. von auswärtigen, jedoch ebenfalls anamnestisch und klinisch untersuchten Patienten, deren Blut zur serologischen Untersuchung eingesandt worden war.

Für die Herstellung der für die TBR benötigten Antigen-Ansätze wurde für den 1. und 2. Ansatz der MKR II-Original-Extrakt der Firma L.Meinicke, Hamburg benützt.

Die Verdünnung des Extrakts, bei der 1 ccm Original-Extrakt mit 10 ccm 3,5 %iger NaCl-Lösung vermischt werden, erfolgte bei einer Temperatur von 56° C.

Für den 1.Ansatz wurde die 3,5 %ige NaCl-Lösung mit 0,25 % Phenol versetzt, da nach FISCHER und TORCHI dadurch eine Verstärkung der Flockung im positiven Fall bewirkt werden soll.

Beim 2.Ansatz wurde der 3,5 %igen NaCl-Lösung 0,01 % Soda zugefügt, da dieser Zusatz nach MEINICKE und FISCHER zu einer besseren Erfassung der sog. überstark-positiven Fälle führen soll.

Dem 3.Ansatz lag der Gedanke zugrunde, den Versuch einer Trockenblut-Reaktion mit VDRL-Antigen durchzuführen, wie sie in ähnlicher Weise von OLANSKY, HARRIS, BOSSAK und PORTNOY schon 1952 verwendet worden war und die nach Angaben der Autoren wesentlich bessere Ergebnisse als das Original-CHEDIAK-Verfahren aufgewiesen haben soll. Durch diesen Versuch mit dem VDRL-Trockenbluttest sollte sowohl die Eignung des hochgereinigten VDRL-Antigens für die

Trockenblutmethodik untersucht und die Ergebnisse mit denen der TBR nach FISCHER-TORCHI den Resultaten der anderen herangezogenen Seroreaktionen gegenübergestellt werden.

Zur Herstellung dieses 3.Antigen-Ansatzes wurden 0,4 ccm des Verdünnungsmittels unter tropfenweiser Zugabe 0,5 ccm des Cardiolipin-Antigens für den Mikroflockungs-Test der Behringwerke zugefügt, das Gemisch kurz geschüttelt, danach weitere 4,1 ccm des Verdünnungsmittels zugesetzt und nochmals weitere 10 Minuten geschüttelt. Der so erhaltene Ansatz, der etwa für 250 Teste ausreicht, blieb danach für 24 Std. gebrauchsfähig.

Die zur Verfügung stehenden Blute wurden nach Herstellung der Antigen-Ansätze auf folgende Weise untersucht:

Auf Hohlschliffobjektträgern wurden je drei Blutropfen (Reihe 1, 2 und 3) eines Probanden mit einem Glasstab zu 10-Pfennigstückgröße ausgestrichen. Für die Versuche fanden große, 12 Vertiefungen aufweisende Objektträger Verwendung, so daß auf jeder Platte 4 Blutproben gleichzeitig untersucht werden konnten.

Die luftgetrockneten Blutropfen wurden nach etwa 12 Stunden wieder aufgelöst und zwar der 1.Tropfen mit 3,5 %iger NaCl-Lösung, der 2.Tropfen mit physiol.NaCl-Lösung und der 3.Tropfen mit dem für den VDRL-Test gebräuchlichen Verdünnungsmittel der Behringwerke, wobei die Menge des Lösungsmittels jeweils 1 Tropfen betrug. Anschließend wurden den drei Reaktionsgemischen die drei im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Antigen-Ansätze zugesetzt und die Objektträger in eine feuchte Kammer gebracht, um eine Verdunstung des Gemisches während der Reaktionszeit zu verhindern.

Die Zugabe der Salzlösungen zur Auflösung der angetrockneten Blute und das Beschicken der Blutropfen mit Antigenverdünnung erfolgte mit Pipetten gleichen Lumens, die stets nur für die entsprechende Salzlösung bzw. Antigenverdünnung Verwendung fanden, um evtl. Verunreinigungen zu vermeiden.

Zur besseren Durchmischung wurde die feuchte Kammer auf einem Rotations-Schüttelapparat 4 min lang geschüttelt und das Reaktionsergebnis nach einer Wartezeit von 90 min unter schwacher Ver-

größerung abgelesen.

Bei der Ablesung zeigen die positiven Resultate deutliche dunkle Schollen verschiedener Größenordnung auf hellem Grund. Ein zweifelhafter Ausfall der Reaktion ist durch eine nur gering ausgeprägte dunkle Flockung auf hellem Grund gekennzeichnet, die jedoch deutlich vom negativen Ergebnis, das sich durch ein gleichmäßig milchig-trübes Gesichtsfeld mit nur feinen Granulationen darstellt, unterschieden werden kann.

b) Ausschaltung von Fehlerquellen

Die durch die schwankende Reaktionsfähigkeit der Extrakte bedingten Mangelerscheinungen, über die in der Literatur der Nachkriegsjahre häufiger berichtet wurde (MEINICKE, BIRSCHENK u.a.), dürften heute als überwunden gelten, nachdem die Original-Extrakte als Folge der verbesserten Fabrikations-Methoden standardisiert bezogen werden können und eine gleichbleibende Aktivität durch ständige Kontrollen gewährleistet wird. Die in den eigenen Untersuchungen verwendeten Antigene, der Original-MKR II-Extrakt der Fa. L.Meinicke und das VDRL-Antigen der Behringwerke zeichneten sich, wenn Aufbewahrung der Extrakte und die Durchführung der Untersuchungen bei der vorgeschriebenen Temperatur erfolgte, durch eine stets gleichbleibende, gute Flockungsbereitschaft aus.

Um weiterhin gleichbleibende Versuchsbedingungen zu gewährleisten, wurden sämtliche Untersuchungen stets mit Antigenverdünnungen durchgeführt, die entsprechend den Original-Vorschriften jeweils frisch hergestellt wurden. Die Verdünnungslösungen dagegen wurden in größeren Mengen angesetzt (1000 ccm) und vor Licht geschützt aufbewahrt, wobei die NaCl-Lösung für den 2.Ansatz bereits den Sodazusatz enthielt, während das für den 1.Ansatz erforderliche Phenol erst bei Gebrauch zugefügt wurde. Die zum Resuspendieren der Blutropfen verwendete physiol. NaCl wurde ebenfalls in größeren Mengen vorrätig gehalten und bei allen Vorratslösungen auf äußerste Reinhaltung (sterile Aufbewahrungsgefäße, Vermeidung jeder Verunreinigung bei der Entnahme) geachtet, um jede Beeinträchtigung der Reaktionsabläufe zu vermeiden, wie sie bei hochempfindlichen

Verfahren schon durch geringgradige Veränderungen des Reinheitsgrades hervorgerufen werden können.

An dem von MEINICKE und FISCHER angegebenen Lösungsmittel (physiol. NaCl) für die angetrockneten Bluttröpfen wurde festgehalten, nachdem in Vorversuchen - z.B. mit Veronalpuffer - keine Verbesserung der Methode zu erzielen war. Das von HÄMEL für die Papiermethodik entwickelte Verfahren, sicher nichtsyphilitisches menschliches Serum zur Lösung des Blutes zu verwenden (dem Serum wird dabei ein empfindlichkeitssteigernder Einfluß zugeschrieben), wurde nicht übernommen, da mit der Verwendung von Serum ein neuer Unsicherheitsfaktor in die empfindliche Seroreaktion einbezogen werden könnte. In diesem Zusammenhang sei nur darauf verwiesen, daß gerade bei den Lipoid-Reaktionen sogenannte "Labilitätsreaktionen" auftreten können, die sowohl durch Ballaststoffe der Antigene als auch durch körpereigene, im Serum enthaltene Lipoide hervorgerufen werden können. Bei der Verwendung von Serum wäre dann mit der Gefahr ähnlicher Labilitätsreaktionen und damit mit einer Erhöhung der Zahl unspezifisch-positiver Reaktionen zu rechnen.

Da nach SIKORSKI auch die Dauer der Lagerung der Blutproben nicht ohne Einfluß auf deren Reaktionsfähigkeit ist und eine Verunreinigung der Proben eine Beeinträchtigung der Resultate herbeiführen kann, wurde das zu untersuchende Material stets nicht länger als 24 Stunden und vor allem staubgeschützt aufbewahrt. Zur Gewährleistung vergleichbarer Ergebnisse ist ferner die Einhaltung stets gleicher Versuchsmengen erforderlich, in besonderem Maße für die mit Objektträgern arbeitende TBR, bei der es sich immer wieder zeigte, daß unsachgemäß (zu dick) auf den Objektträger gebrachte Bluttröpfen abblättern (oft bis zu 2/3 der Fläche) und dadurch bei der anschließenden Auflösung mit NaCl-Lösung sehr beträchtliche Verringerungen der Konzentration verursacht werden können. Um der Gefahr solcher Konzentrationsschwankungen zu begegnen, wurde daher der Bluttröpfen stets mit Hilfe eines Glasstabes bis zu ca. 10-Pfennigstückgröße ausgestrichen, wodurch in allen Fällen ein Abblättern vermieden und in vergleichend durchgeführten Voruntersuchungen bei gleichen Blutproben einander entsprechende Resultate erzielt werden konnten.

c) Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

Insgesamt wurden 2175 Sera gleichzeitig in drei Trockenblut-Reaktionen mit zwei unterschiedlich konzentrierten Extrakten der MKR II (TBR I und II) und mit einem Cardiolipin-Antigen für die Mikroflockungs-Reaktion (TBR III) sowie in der Komplementbindungs-Reaktion mit Cardiolipin-Antigen, in der MKR II mit Original-Extrakt, dem VDRL-Test und dem TPI-Test untersucht.

Faßt man die ermittelten Resultate grob schematisch zusammen, so ergibt sich, daß von der Gesamtzahl der untersuchten Sera 1714 in sämtlichen Reaktionen übereinstimmend ein negatives Ergebnis aufweisen, während 210 Seren in allen Verfahren gleichzeitig und 248 nur in einem Teil der durchgeführten Reaktionen zu einem positiven Resultat führten.

Bei einer Aufgliederung der Sera mit übereinstimmend in allen oder wenigstens in einer der zum Vergleich herangezogenen Reaktionen aufgetretenen positiven Resultaten auf Grund der bei der Blut-entnahme gestellten Diagnosen in drei, allerdings sehr stark schematisierende Gruppen, nämlich unbehandelte, behandelte und keine Lues, ergibt sich folgende tabellarische Gegenüberstellung:

Tabelle I

Reaktion	Ges.zahl d. Untersucht.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR-Card.	MKR II	VDRL-Test	TPI.-Test
Unbehandelte Lues								
	115							
negativ		27	25	21	20	22	6	5
zw		20	32	28	11	21	15	2
positiv		68	58	66	84	72	94	108
Behandelte Lues								
	330							
negativ		108	112	118	136	120	112	34
zw		56	68	50	14	18	26	24
positiv		166	150	162	180	192	192	272
Keine Lues (Die 1714 Sera, die in allen Reaktionen übereinst.negat.sind, wurden hier nicht berücksichtigt)								
	16							
negativ		10	10	10	4	5	5	16
zw		4	4	2	5	8	2	-
positiv		2	2	4	7	3	9	-

Bei einer Gegenüberstellung in dieser Form, wie sie in der Literatur häufig zu finden ist, besteht jedoch keine Möglichkeit, zu einem klaren Urteil über Sensibilität und Spezifität der verglichenen Reaktionen zu gelangen. Auf Grund der Unterschiedlichkeit der mit den einzelnen Verfahren jeweils erfaßten Reagine und ihres während des Ablaufs der Lues wechselnden Auftretens, scheint es erforderlich, eine Aufteilung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der einzelnen Stadien der Lues durchzuführen. Vor allem die Frage nach der Gleichwertigkeit beziehungsweise einer evtl. Überlegenheit der Trockenblut-Reaktionen über die klassischen Verfahren ließ diese Aufteilung wünschenswert erscheinen. Um jedoch durch diese weitgehende Aufgliederung die Übersichtlichkeit nicht allzusehr zu beeinträchtigen, wurden für die folgenden Tabellen bei der Einteilung nach Lues-Stadien einige, jedoch nur nach größeren Gruppen geordnete Zusammenfassungen vorgenommen.

Tabelle II
Lues I/II

Reaktion	Ges.zahl d. Untersucht.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR- Card.	MKR II	VDRL- Test	TPI.- Test
Unbehandelt								
negativ	5	5	5	5	2	-	-	5
zw		-	-	-	3	1	1	-
positiv		-	-	-	-	4	4	-
Behandelt								
negativ	6	4	4	4	4	6	-	-
zw		2	2	-	2	-	-	-
positiv		-	-	2	-	-	6	-

Tabelle III

Lues II

Reaktion	Ges.zahl d. Untersuch.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR-Card.	MKR II	VDRL-Test	TPI.-Test
Unbehandelt								
negativ	4	-	-	-	-	-	-	-
zw		-	-	-	-	-	-	2
positiv		4	4	4	4	4	4	2
Behandelt								
negativ	34	22	24	24	28	28	28	22
zw		8	6	4	-	-	-	8
positiv		4	4	6	6	6	6	4

Tabelle IV

Lues III

Reaktion	Ges.zahl d. Untersuch.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR-Card.	MKR II	VDRL-Test	TPI.-Test
Unbehandelt								
negativ	6	-	-	-	-	-	-	-
zw		-	-	2	-	-	-	-
positiv		6	6	4	6	6	6	6
Behandelt								
negativ	42	2	2	2	4	2	4	-
zw		6	10	10	-	2	-	-
positiv		34	30	30	38	38	38	42

Tabelle V
Neurolues

Reaktion	Ges.zahl d. Untersucht.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR- Card.	MKR II	VDRL.- Test	TPI.- Test
Unbehandelt								
negativ	6	2	2	2	2	-	-	-
zw		2	4	2	2	-	-	-
positiv		2	-	2	4	6	6	6
Behandelt								
negativ	34	4	4	4	10	6	4	-
zw		6	6	8	-	6	6	-
positiv		24	24	22	24	22	24	34

Tabelle VI
Lues connata

Reaktion	Ges.zahl d. Untersucht.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR- Card.	MKR II	VDRL.- Test	TPI.- Test
Unbehandelt								
negativ	10	-	2	-	-	4	-	-
zw		6	6	8	-	2	-	-
positiv		4	2	2	10	4	10	10
Behandelt								
negativ	30	2	4	8	14	6	6	6
zw		10	12	6	4	-	4	-
positiv		18	14	16	12	24	20	24

Tabelle VII
Frühlatente Lues

Reaktion	Ges.zahl d. Untersucht.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR- Card.	MKR II	VDRL.- Test	TPI.- Test
Unbehandelt								
	4							
negativ		-	-	-	-	-	-	-
zw		2	4	2	-	-	-	-
positiv		2	-	2	4	4	4	4
Behandelt								
	26							
negativ		18	20	22	14	14	14	-
zw		8	6	4	6	-	2	8
positiv		-	-	-	6	12	10	18

Tabelle VIII
Spätlatente Lues

Reaktion	Ges.zahl d. Untersucht.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR- Card.	MKR II	VDRL.- Test	TPI.- Test
Unbehandelt								
	16							
negativ		4	2	2	4	6	2	-
zw		2	2	2	2	2	2	-
positiv		10	12	12	10	8	12	16
Behandelt								
	10							
negativ		2	2	2	2	2	2	-
zw		-	-	-	-	-	-	-
positiv		8	8	8	8	8	8	10

Tabelle IX
Lues latens unbekannten Alters

Reaktion	Ges.zahl d. Untersucht.	TBR I	TBR II	TBR III	KBR- Card	MKR II	VDRL.- Test	TPI.- Test
Unbehandelt								
	64							
negativ		16	14	12	12	12	4	-
zw		8	16	12	6	16	12	-
positiv		40	34	40	46	36	48	64
Behandelt								
	148							
negativ		54	52	52	60	56	54	-
zw		16	26	18	2	10	14	8
positiv		78	70	78	86	82	80	140

d) Besprechung der Ergebnisse

Wenn die von zahlreichen Autoren vertretene Ansicht zutreffen soll, daß die TBR in besonderem Maße als sog. Suchreaktion geeignet seien, müßten sie neben der ihnen zweifellos eigenen einfachen technischen Durchführbarkeit in erster Linie eine so hohe Sensibilität aufweisen, daß sie auch dort, wo die anderen klassischen Sero-Reaktionen nach den bisherigen Erfahrungen versagen, durch präzise Resultate auf das mögliche Vorliegen einer Lues aufmerksam machen.

Eine derartig ausgeprägte Empfindlichkeit würde selbstverständlich auch eine vergrößerte Anzahl unspezifisch-positiver Resultate verursachen, da ja die TBR bisher mit den gleichen Antigenen wie die anderen klassischen Lues-Seroreaktionen durchgeführt wird. Dieser Nachteil könnte jedoch heute in Kauf genommen werden, da die im Rahmen solcher Reihenuntersuchungen ermittelten positiven Resultate ohnehin einer entsprechenden klinischen und serologischen Durchuntersuchung zugeführt werden und dabei durch die jetzt zur Verfügung stehenden spezifischen Treponemen-Reaktionen eine eindeutige Klärung dieser verdächtigen Reaktionsausfälle herbeigeführt werden könnten.

Die in den eigenen Untersuchungen ermittelten Ergebnisse lassen jedoch schon bei der in der Tabelle I erfolgten summarischen Gegenüberstellung erkennen, daß die Trockenblut-Reaktionen gegenüber den anderen zum Vergleich herangezogenen Verfahren die geringste Anzahl positiver Resultate aufweisen und damit in ihrer Empfindlichkeit keineswegs an erster Stelle stehen. Selbst wenn der verhältnismäßig hohe Anteil der zweifelhaften, d.h. also der durch eine nur geringe Reaktionsbereitschaft bedingten Resultate mit einbezogen wird, ist die Empfindlichkeit der TBR immer noch als geringer als die der anderen Verfahren - z.T. einschließlich des TPI-Tests (!) - anzusehen, unabhängig davon, welche Antigenart für die TBR verwendet wurde.

Im Gegensatz zu diesen eigenen Beobachtungen stehen die - allerdings oft recht unterschiedlichen - Berichte in der Literatur, nach denen die Empfindlichkeit der TBR in bestimmten Stadien der Lues - besonders vom Ende der Lues I bis zum Stadium II/III und auch in der Früh- und Spätlatenz - das Auftreten positiver Resultate gewährleisten und damit in vielen Fällen die der klassischen Reaktionen übertreffen soll. Infolgedessen sollen im Folgenden die ermittelten Ergebnisse jeweils getrennt nach den einzelnen Stadien der Lues miteinander verglichen und auf eine evtl. in der Gesamtbewertung sich nicht abzeichnende partielle Überlegenheit der TBR hin untersucht werden.

Bei der unbehandelten Lues I/II entsprachen die Ergebnisse der Trockenblut-Reaktion denen des TPI-Tests, d.h. sie waren noch negativ, während die MKR II und der VDRL-Test schon positive Resultate aufwiesen.

Bei den Behandelten wiesen die TBR und die KBR eine etwas höhere Empfindlichkeit als die MKR II und der TPI-Test auf, während der VDRL-Test allen an Empfindlichkeit überlegen war. Daß es sich hier um spezifische und nicht um unspezifisch-positive Resultate handelte, ergab sich allein aus der Anamnese, da der TPI-Test bei einer frühzeitig behandelten Lues entweder noch nicht oder schon wieder negativ geworden ist. Allgemein einschränkend ist jedoch an dieser Stelle zu sagen, daß bei der Beurteilung des Wertes einer Reaktion das Verhalten in einem frühen Stadium

der Lues nur von untergeordneter Bedeutung ist, da diese Formen der Lues klinisch und durch den Erregernachweis diagnostiziert werden können.

Die Resultate bei der unbehandelten Lues II wie auch bei der unbehandelten Lues III zeigten ebenfalls keine eindeutige Überlegenheit der TBR im Hinblick auf die bei ihr zu prüfende Sensibilität.

Bei den Behandelten der Lues II wiesen die klassischen Reaktionen und die TBR mehr zweifelhafte und positive Resultate auf, als der hier schon wieder oder immer noch negative NELSON-Test, wenn auch die TBR hier sowohl wie bei der behandelten Lues III eine etwas höhere Sensibilität im Sinne eines längerdauernden Nachweises noch vorhandener Reagine aufzuweisen scheint.

Bei der unbehandelten Neurolues wiesen nur die MKR II, der VDRL-Test und der TPI-Test in jedem Falle ein positives Resultat auf, während die KBR nur bei 4 und die TBR sogar nur bei 2 der 6 Untersuchten einen eindeutig positiven Reaktionsausfall zeigten.

Bei den Behandelten schienen die TBR annähernd die gleiche Empfindlichkeit wie die anderen klassischen Sero-Reaktionen aufzuweisen. In diesem wie auch in den anderen behandelten Lues-Stationen würde jedoch - eine ausreichende Behandlung vorausgesetzt - erst eine geringere Anzahl positiver Resultate für eine größere Empfindlichkeit, d.h. für ein schnelleres Ansprechen auf den einsetzenden Reaginrückgang bei einer der untersuchten Reaktionen sprechen.

Bei der Lues connata schien die Empfindlichkeit der TBR bei den Unbehandelten wiederum geringer als die der anderen klassischen Reaktionen zu sein, es sei denn man würde hier die zweifelhaften Resultate mit einbeziehen.

Bei den Behandelten zeigte dagegen die TBR eine etwas höhere Anzahl positiver Resultate, doch ist ja, wie schon erwähnt, der längere Nachweis von Reaginen nach Abschluß einer Behandlung nicht unbedingt als Vorteil zu werten, da dies weniger durch eine höhere Empfindlichkeit der Reaktion als durch das längere Vorhandensein einer bestimmten, nur mit diesem Verfahren zu erfassenden Reaginentart bedingt ist und für eine eventuelle Kontrolle der Therapie eher

ein Nachteil sein kann..

Bei der frühlatenten Lues zeigten die TBR weder bei Unbehandelten noch bei Behandelten einen höheren Anteil positiver Resultate als die anderen Reaktionen. Nur bei der unbehandelten spätlatenten Lues wies die TBR eine etwas höhere Sensibilität auf, ohne jedoch den VDRL-Test zu übertreffen, während bei der unbehandelten Lues latens unbekannten Alters nur die mit Cardirolipin-Antigen durchgeführte TBR annähernd an die Empfindlichkeit der anderen klassischen Lues-Seroreaktionen heranreichte, dabei aber einen weit höheren Anteil sog. "Versager" als der ebenfalls mit Cardirolipin-Antigen durchgeführte VDRL-Test aufwies.

Die bei den Untersuchten ohne nachweisbare Lues aufgetretenen und als unspezifisch zu bezeichnenden positiven Resultate scheinen dem allgemein in der Literatur angegebenen Prozentanteil zu entsprechen, doch betragen sie bei den TBR eindeutig ein Mehrfaches der bei den anderen klassischen Lues-Seroreaktionen aufgetretenen upR, die hier übrigens durch den gleichzeitig durchgeführten TPI-Test eindeutig als solche abgegrenzt werden konnten. Auf Grund dieses nachgewiesenen erhöhten Anteils unspezifisch-positiver Ergebnisse erhebt sich gleichzeitig die Frage, ob die in einigen Fällen vermeintlich länger dauernde positive Reaktion der TBR bei der behandelten Lues nicht etwa durch eine erhöhte Anzahl biologisch-falsch positiver Resultate bei diesen behandelten Luikern vorgetäuscht wird. Ob dies im Hinblick auf eine mögliche Erfassung von sog. Reaktoren mit evtl. noch unerkannten schweren Systemkrankheiten einen besonderen Vorteil der TBR darstellt, dürfte jedoch erst durch weitere Untersuchungen an einem größeren Krankengut zu klären sein.

Bei einem zusammenfassenden Überblick über die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Resultate der verglichenen Verfahren hat es nicht den Anschein, daß die TBR einen so ausgeprägten Grad höherer Empfindlichkeit als die Gesamtheit einer Mikro-, einer Makroflockungs- und einer Komplementbindungs-Reaktion besitzt, um daraus eine ihr zukommende Eignung als sog. Suchreaktion herleiten zu können.

Die Trockenblut-Reaktion bietet zwar den Vorteil einer unkomplizierten technischen Durchführbarkeit, doch dürfte ihr biologi-

schες Verhalten - selbst bei Anwendung des Cardiolipin-Antigens - nicht anders als das der anderen klassischen Lues-Seroreaktionen zu bewerten sein: Auch die TBR kann trotz einer z.T. geringgradig höheren Empfindlichkeit nur einen Teil der während des Ablaufs einer Lues auftretenden und offenbar nicht immer vorhandenen Reagine erfassen, so daß sie, wie auch jede andere der klassischen Lues-Seroreaktionen - ganz abgesehen vom TPI-Test -, nicht allein für die Erfassung bzw. den Ausschluß einer Lues genügen. Da demnach für die Lues-Serodiagnose die Forderung nach einer gleichzeitigen Durchführung mehrerer, jeweils verschiedenartige Reagine erfassender Reaktionen bestehen bleibt, muß damit auch die so oft empfohlene Anwendung eines einzigen Verfahrens als sog. Suchreaktion - zumindest bei den heute zur Verfügung stehenden Reaktionen - eindeutig abgelehnt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die heute in der Lues-Serodiagnostik zur Verfügung stehenden Treponemen-spezifischen Verfahren können auf Grund ihrer technischen Kompliziertheit, ihrer Kostspieligkeit oder ihrer noch nicht ausreichenden Erprobung bisher weder für allgemeine Routine- noch für ausgedehnte Reihenuntersuchungen herangezogen werden. Die notwendigerweise also weiterhin anzuwendenden "klassischen" Lues-Seroreaktionen haben in der Vergangenheit zwar eine Reihe wesentlicher technischer Verbesserungen und zahlreiche Bereicherungen durch neue Antigene und Methoden erfahren, doch müssen sie weiterhin als nichtspezifische, wenn auch bei der Lues sehr charakteristisch reagierende Verfahren angesehen werden.

Auf Grund zahlreicher vergleichender Untersuchungen wurde immer wieder der einen oder der anderen Methode eine so weitgehende, Spezifität und Sensibilität umfassende Überlegenheit zugebilligt, daß man glaubte, dieses eine Verfahren - besonders bei einfacher technischer Durchführbarkeit - als eine sogenannte Suchreaktion verwenden und mit ihr allein bisher noch nicht erkannte Luiker erfassen zu können. Während jedoch die früheren Untersuchungen stets auf dem Vergleich einer nichtspezifischen Reaktion mit einem oder mehreren anderen, jedoch ebenfalls nichtspezifischen Verfahren und somit oft auf Zirkelschlüssen beruhten, kann heute mit großer Sicherheit - z.B. mit Hilfe des TPI.-Testes - nicht nur die Spezifität beurteilt, sondern damit auch das Ausmaß einer vermeintlich höheren Sensibilität kritisch überprüft werden.

In den eigenen Untersuchungen wurden daher die von zahlreichen Autoren als Suchreaktion befürworteten Trockenblut-Reaktionen mit zwei verschiedenen konzentrierten MEINICKE-Extrakten sowie mit einem Cardioliipin-Antigen der Komplementbindungs-Reaktion mit Cardioliipin-Antigen, der MKR II, dem VDRL-Test und außerdem dem TPI-Test gegenübergestellt. Wie aus den dabei ermittelten Ergebnissen von insgesamt 2175 untersuchten Sera hervorgeht, weisen die Trockenblut-Reaktionen weder insgesamt noch in bestimmten Stadien der Lues eine so hohe Sensibilität auf, daß ihre alleinige Anwendung als sogenannte Suchreaktion gerechtfertigt wäre. Es muß vielmehr auf Grund der eigenen Untersuchungsergebnisse und in Übereinstimmung mit zahl-

reichen Autoren hervorgehoben werden, daß die Trockenblut-Reaktionen ebenso wie die klassischen Lues-Seroreaktionen offensichtlich je nach dem angewandten Antigen stets nur einen Teil der bei der Lues auftretenden, jedoch nicht in allen Stadien gleichmäßig vorhandenen Reagine erfassen und somit trotz Vorliegens einer unbehandelten Lues negative Resultate aufweisen können. Aus dem Vergleich mit dem gleichzeitig durchgeführten TPI-Test ergab sich außerdem, daß der Anteil der unspezifisch-positiven Resultate bei den Trockenblut-Reaktionen wesentlich höher als bei den anderen verglichenen klassischen Seroreaktionen war, deren Verknennung bei früheren Untersuchungen u.U. dazu geführt haben kann, daß den Trockenblut-Reaktionen eine erhöhte Sensibilität zugeschrieben wurde. Die eigenen Ergebnisse lassen ferner erkennen, daß die Durchführung einer einzigen serologischen Reaktion weder für die Diagnose noch für den Ausschluß einer Lues als ausreichend angesehen werden darf.

Am Schlusse der vorliegenden Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Schuermann nochmals für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats zu danken.

Außerdem bin ich Herrn Dr. Gregorczyk für die vielen wertvollen Hinweise und Anregungen bei der Bearbeitung des mit gestellten Themas zu besonderem Dank verbunden.

LITERATUR

- AHRENS, W.: "Serodiagnostische Schnellmethoden zur Krankheitsdiagnose" Hirzel-V.Leipzig 1947
- BECK, W.: "D.Syphilisfeststellung im klin.Laborat. mit Hilfe eines Lues-Schnelltestes" Mediz.47,1516 (1953)
- BERLINGHOFF, W.: "800 000 Trockenblutreakt. Ein Beitrag zur Erfassg.d.erscheinungsfreien Syphilis" Dtsch.Ges.wesen 2,41 (1955)
- BIERSCHENK, G.: "Experiment.Untersuchg.zur Technik der TBR auf Syphilis" Inaug.Diss.Jena 1953
- BLAUROCK, G.: "D.TBR zum Nachweis manifest.u.lat.Lues" Dtsch.Ges.wesen 5,419 (1950)
- BÜHME, G.: "D.Brauchbarkeit d.TBR n.Chediak zur Sero-diagnost.d.Syph." Kliwo 16,225 (1937)
- BORDET, J. und O.GENGOU: Ann.Inst.Pasteur Paris 15,289 (1901) (zitiert in Heymann)
- BROSCHKEIT, A.: "Üb.d.Zuverlässigk.d.Chediakschen TBR f.d. Lues-Diagnose" Z.Immforschg.106,53 (1949)
- CASELITZ, F.H.: "Zur Frage unspez.Luesreakt.b.internen Erkrankungen" Med.Welt 20,837 (1951)
- CASTANEDA-PALACIOS, R.: "Erg.einer Nachprüfg.d.Chediakschen Lues-reakt.im klin.Betriebe" Dtsch.Med.Wschr. 63,1155 (1937)
- CHEDIAK, A.: zitiert in Berlinghoff
- D'ALLESANDRO, G.: zitiert in Heymann
- DAHR, P.: "D.Luesdiagn.in einem angetr.Tropfen Blut" Dtsch.Med.Wschr.60,94 (1934)
- DOEPFMER, R. und K.GREGORCZYK: "D.klin.Bedeutg.d.Nelson-T.f.d.Diagnostik d.Lu." Med.Klin.1398 (1953)
- EHRMANN, G.: "Beitrag zum Problem eines Screen-Testes in d.Lu.-Serologie" Hautarzt 8,365 (1956)
- EWALD, H.: "D.Meinicke TBR.Entstehg.aus d.TBR n.Chediak u.ihre Eigng.f.d.serolog.Laboratorium einer Klinik", sowie f.Reihenuntersuchungen." Dermat.Woschr.50,112 (1941)
- FEGELER, F.: "Üb.neuere Antigene u.serodiagn.Untersuchungsmeth.auf Syphilis" Westf.Ärztebl.8 (1954)

- FINDEISEN, D.A.R.: "Wann sollte Serumkontrolle auf Syph. erfolgen? Indikat., Wert u. Fehlerquellen d. Chediak-TBR" Dtsch. Ges. wesen 12 (1952)
- FISCHER, R. und H. TORCHI: "Vereinf. TB-MKR II auf Syphilis" Hautarzt 2, 306 (1951)
- FÜHNER, F.: "Üb. d. heut. Stand d. Luesserodiagnostik" Äwo 644 (1952)
- GAETHGENS: zitiert in Meinicke
- GEIER, F. und R. DOEPFMER: "Unspezif. posit. Lues-Reakt. u. Leberkrankh." Dtsch. Med. Wschr. 77, 1241 (1952)
- GIGANTE: zitiert in Ahrens
- GONDESEN, H.: "Prakt. Bedeutg. d. Fließpapiermethode f. d. TBR n. Chediak" Z. Hautkrankh. 5, 105 (1948)
- GRAHNER, M. und M. BERTRAM: "Unters. auf Lu. aus einem Blutstr. n. Chediak-Dahr" Derm. Wschr. 1938
- GREGORCZYK, K.: "Unters. üb. neuere Verfahren in d. Hammelblutkonserv." Arch. f. Derm. 197, 119 (1954)
 "D. Verwendbark. spektrophotometr. Untersuchungsmeth. f. d. Komplementtitration im Nelson-Test" Arch. f. Dermat. 200, 570 (1955)
 "Zur Problematik d. Lues-Serologie b. d. Anwendung versch. Antigene" Äwo 11, 888 (1956)
- GREGORCZYK, K. und A. HENSCHLER-GREIFELT: "Zum Problem d. nicht verwertbaren Resultate (Tox. Verh.) im Nelson-Test" Dermat. Wschr. z. Zt. im Druck
- GREIFELT, A., K. GREGORCZYK und R. DOEPFMER: "Zur Technik d. Nelson-Testes u. deren neueren Modifikat." Arch. f. Dermat. 197, 105 (1954)
- GROPPER, H.: "Erfahr. m. d. neuen Pallida-Antigen in d. Lu-Serologie" Mediz. 352 (1955)
- GROSS, H., R. KAUL und R. ZIMMERMANN: "Üb. d. Brauchbarkeit d. Mikroreakt. f. d. Sero-diagnostik d. Syph." Niedersächs. Ärztebl. 3, 6 (1949)
- GUO, Ko-Da: "Ein Fließpapierverf. zur Flockungsreakt. d. Syph." Dtsch. Med. Wschr. 64, 675 (1938)
- HEINE: zitiert in Ewald
- HENSCHLER-GREIFELT, A. und K. GREGORCZYK: "D. Bedeutg. d. Nelson-Testes f. d. ärztl. Praxis" Äwo z. Zt. im Druck
- HARRIS, Ad. und A. A. ROSENBERG: zitiert in Olansky, Harris Mitarb.

- HARRIS, Ad.,
S.OLANSKY und Mitarb.: "Small Quantity Blood Tests for Syphilis"
Public Health Reports Vol.67, Numb.6, S.581
(1952)
- HÄMEL, J.: "Üb.Reihenunters.auf Syphilis" Dermat.
Wschr.119, 93 (1947)
- HUSSELS, H.: "Üb.Erfahrungen mit Cardiolipin als Antigen
b.Flockungsreakt.auf Syph." Awo 47/48, 737
(1949)
"Üb.ein Kontrollsystem zur Erzielung ein-
heitl.Ergebnisse b.serolog.Reakt.auf Syph.
unter Zugrundelegung v.Cardiolipin-Antige-
nen" Arch.f.Hyg.u.Bakt.136, 282 (1952)
- JAHNEL, F.: "Läßt sich eine kompl.serolog.Blut- u.
Liquorunters.auf Lu.durch vom beh.Arzt
durchführb.sog.Schnellreakt.ersetzen?
Awo 5, 416 (1950)
- KAHN, R.L.: "Verhalten d.Seroreakt.b.syph.u.nichtsyph.
Erkrankungen" Z.f.H.u.Gkrkh.Berlin 15, 214
(1953)
- KATHE, H.: "Ist die gesetzl.Anordnung d.TBR zur Syph.
Diagnose n.Chediak vertretbar?" Dtsch.Ges.
wesen 3, 630 (1948)
- KRAMER: zitiert in Blaurock
- KRÜCKEN, H.: "D.Cardiolip.-Test in d.Serodiagnostik d.
Lues" Awo 73 (1953)
- KRÜCKEBERG, B. und
W.HAUSER: "Üb.Mikromodifikat.d.MKR II" Derm.Wschr.
110, 502 (1940)
- KRUSPE, M.: zitiert in Berlinghoff
- LANDSTEINER, K,
P.MÜLLER und O.PLÖTZL: "Zur Frage d.Komplementbindgs.-Reakt.b.
Syphilis" Wien.klin.Wschr.20, 565 (1937)
- LAUN, H. und E.GEHM: "Ein Beitrag zur Lu-Untersuchg.mittels
serolog.Mikroverfahren" Z.Hyg.138, 189
(1953)
- LINK, Th.: "Üb.d.Möglichk.serolog.Unters.auf Syph.in
eingetr.Blut u,Serum" Dermat.Wschr.
106, 729 (1938)
- LÖHE: zitiert in Blaurock
- MCLEOD, C.P.: Publ.Health Rep.63, 747 (1953)
- MAGNUSON, H.J.: (zitiert in Heymann)
- MARCHIONINI, H., und
E.MEINICKE: "D.Bedeutg.d.Nelson-T.f.d.Praxis d.Lues-
serologie" Münch.Med.Wschr.34, 907 (1953)

- MAYER, M.M., B.B.EATON und M.HEIDELBERGER: "Spectrophotometric standardization of complement for fixation-tests" J.Immunol.53,31 (1946)
- MEINICKE, E.: "Üb.d.Notwendigk.d.Ergänzg.d.WaR.durch Flockungs- u.Klärungsreakt." Dermat. Wschr.91,1564 (1930)
- MEINICKE, K.: "Antigen-Antikörperreaktionen mit apathogenen u.virulenten Treponemen" Hautarzt 7,489 (1956)
- MEINICKE, E. und R.FISCHER: "Die TB-MKR II" Kliwo 18,1060 (1939)
- MEINICKE, K. und G.SCHEFFEL: "Üb.d.Gewinnung u.Reindarstellung d.Lu-Antigen Sitolipin aus Weizenkeimlingen" Sonderabdruck aus Zbl.Bakt I, Orig.160 G.Fischer Verlag Stuttgart 1954
- MILGROM, F.: zitiert in Laun und Gehm
- MOHR, Ch.E., J.E.MOORE und H.EAGLE: "Biologic false positive serologic reactions in tests for syphilis" Arch.Int. Med.68,898 u.1161 (1941)
- MOHR, Ch.E., J.E.MOORE und R.A.NELSON: "Studies on the relationship of treponemal antibody to probable biologic false positive serologic tests for syphilis" Am.J. Syph.34,5,405 (1950)
- NELSON, R.A. und M.M.MAYER: zitiert in Heymann
- OBERT, K. und H.MENY: "Klin.Erfahrg.mit d.TBR auf Syphilis" Dtsch.Med.Wschr.1043 (1950)
- OTTE, H.J.: zitiert in Sauer
- QUITTE, Chr., C.L.B.TRÜB und W.SAUER: "Erfahrg.mit d.Chediak-Reakt.n.Guo" Med. Wschr.7,507 (1953)
- REIN, Ch.R. und E.S.ELSBURG: "Are current verification tests of practical value in the serodiagnosis of syphilis?" The J.of Investigative Dermatology 6,2,113 (1945)
- REIN, Ch.R.: "Diagnostic aids in mass treatment campaigns against yaws" Americ.J.Syph. 36,6,552 (1952)
- RÖMER, G. und H.W.SCHLIPKÖTER: "Die Spir.agglut., eine einf.Reakt.zur Lues-Diagn.im Liquor" Dtsch.Med.Wschr. 345 (1953)
- SAUER, W.: "Bedeutg.der Chediak-Reakt. (Modif.n.Guo) f.d.öffentl.Ges.wesen" Åwo 5,228 (1950)

- SAUER, W.: "Beitrag zur Lu.-Serologie.D.Bedeutg.d. Chediak-Reakt.n.Guo f.Reihenunters." Med.Mschr.10,668 (1954)
- SAUER, W. und H.MATTIHSSEN: "Klin.Erfahrg.mit d.TBR nach Chediak f.d. Reihenunters.gr.Bev.kreise" Åwo 159 (1952)
- SIKORSKY, H.: "Lu.-Reihenunters.mit modif.Chediak-Reaktion" Kliwo 26,437 (1948)
- SPIELMANN, W.: "Erfahrg.mit neuen Meth.zur Serodiagn.d. Lues" Arch.f.Dermat.192,189 (1951)
- SPIETHOFF, B.: "Erfassg.d.unbeh.Syph.durch d.TBR nach Chediak" Dermat.Wschr.107,910 (1938)
- STAHN, J.: zitiert in Berlinghoff
- SCHAUDINN, F.R. und E.HOFFMANN: "Vorl.Bericht üb.d.Vorkommen v.Spiroch.in syph.Krankheitsprod.u.Papillomen" Arb.aus d.Kaiserl.Ges.Amt Berlin 22,5 (1905)
- SCHLIRF, K. und E.SEIDENSTÜCKER: "Fortschritte in d.serolog.Lu-Diagnose" Z.f.Hyg.140,418 (1954)
- STEIGNER, K.: "Praxis d.Luesserodiagnose" Zbl.Bakt I, Orig,163,267 (1955)
- STOKES, J.H. und G.W.JAMES: "The problem of the "biologic false" or nonspecific positive serologic test for syphilis" Am.J.Syph.33,114 (1949)
- UROMA, E. und M.TUOMIOJA: "On the specificity of Sitolipin as a Syphilis antigen" Ann.Med.Exper.Fenn. 29,251,2 (1951)
- VOGT: zitiert in Berlinghoff
- WASSERMANN, A., A.NEISSER und C.BRUCK: "Eine serodiagn.Reaktion auf Syphilis" Dtsch.med.Wschr.32,745 (1906)
- WEIL, E. und H.BRAUN: zitiert in Heymann
- WENDEBORN, H.: "Unters.üb.d.Zuverlässigkeit einer TBR n.Chediak als Lu.-Reaktion" Dermat.Wschr. 101,1543 (1935)
- WENDEBORN, H.: "Ist d.TBR nach Chediak als Lu.-Reakt. wertvoll?" Dermat.Wschr.105,1173 (1937)
- WENDELBERGER, J. und K.SCHREINER: "Üb.d.Lu.-Diagnose aus einem eingetr.Tr. Blut n.Chediak" Dermat.Wschr.101,1539 (1935)
- ZIMMERMANN, H.: "Probleme d.serolog.Lu.-Diagnostik" D.öffentl.Ges.dienst 1,5 (1955)

LEBENS LAUF

Am 20. Februar 1931 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Karl Schädler und seiner Ehefrau Elise, geb. Preiss in Heidenheim/Brenz geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Heidenheim trat ich 1942 in die dortige Oberschule ein und legte 1951 meine Reifeprüfung ab.

Nach dreisemestrigem Studium in Regensburg bestand ich im Frühjahr 1953 die zahnärztliche Vorprüfung. Nach weiteren 4 Studiensemestern an der Universität Würzburg wurde mir nach Abschluß des zahnärztlichen Staatsexamens im November 1955 die Bestallung als Zahnarzt erteilt.

Seither bin ich als Assistent in der zahnärztlichen Praxis tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Karl-Otto Schädler.

